

③ 日本国特許庁(JP)

④ 特許出願公表

⑤ 公表特許公報(A)

昭61-502821

| ⑥ Int. Cl. ¹ | 識別記号 | 庁内整理番号 | 審査請求 | 未請求 | ⑥ 公表 昭和61年(1986)12月4日 |
|-------------------------|-------|-----------|--------|-----|-----------------------|
| A 61 K 45/06 | A B Y | 7252-4C | 子備審査請求 | 未請求 | 部門(区分) 3(2) |
| 31/275 | A B S | 7330-4C | | | |
| 31/496 | A D D | 7252-4C | | | |
| 37/04 | A B N | 7138-4C 案 | | | (全 8 頁) |

⑦ 発明の名称 薬物キットまたは薬物組成物

⑧ 特 類 昭60-503411

⑨ 出 願 昭60(1985)7月30日

⑩ 翻訳文提出日 昭61(1986)3月28日

⑪ 国 際 出 願 PCT/SE85/00295

⑫ 国際公開番号 WO85/00812

⑬ 国際公開日 昭61(1986)2月13日

優先権主張 ⑭ 1984年7月30日 ⑮ スウェーデン(S E) ⑯ 8403912-2

⑰ 発 明 者 アルフオルス、カール・エリーク
⑱ 発 明 者 イェルゲイン、ベングト
⑲ 出 願 人 フーマシア・アクテボラー
⑳ 代 理 人 弁理士 高木 千恵 外2名
㉑ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK, FI, FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許), US

最終頁に続く

要 求 の 範 囲

1. a) 少くとも1種の血液量増補剤；
b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤；
c) 少くとも1種の生理学的に許容しうる水溶性マデネシウム塩；および
d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有用化合物

を、それ自体で、または1または2以上の組合せて錠剤に成形した状態で含むことを特徴とする、血液量増補剤の予防および治療に用いるための薬物キットまたは薬物組成物。

2. 血液量増補剤が血液アルブミンであるかまたは、グヤストラン、ゲンブリン誘導体またはゼラチン誘導体に基づく、特許請求の範囲第1項記載の薬物キットまたは組成物。

3. ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤が生理学的に許容しうるアルコロール、モノサッカライド、オリゴサッカライド、ノルカブト含有アミン酸、メチオニンおよびヒスタジンよりなる群からの1またはそれ以上の物質よりなる、特許請求の範囲第1項または第2項記載の薬物キットまたは組成物。

4. マデネシウム塩が炭酸マデネシウムまたは塩化マデネシウムである特許請求の範囲第1～3項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

5. カルシウム遮断剤がリドフラジンである特許請求の範囲第1～4項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

6. 利尿剤および/または抗浮腫物質をも含有する特許請求の範囲第1～5項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

7. 利尿剤がマンニトールおよび/またはソルビトールである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。

8. 抗浮腫物質がマンニトールである特許請求の範囲第6項記載の薬物キットまたは組成物。

9. キサンチン・オキシダーゼ阻害剤および/またはスーパーオキシライド・ラジカル捕獲剤および/または過酸化水素失活剤および/または鉄結合物質をも含む特許請求の範囲第1～8項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

10. 生理学的に許容しうる緩衝剤をも含む特許請求の範囲第1～9項のいずれかに記載の薬物キットまたは組成物。

11. a) 少くとも1種の血液量増補剤；
b) 少くとも1種の、低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤；
c) 少くとも1種の、生理学的に許容しうる水溶性マデネシウム塩；および
d) 少くとも1種の、カルシウム遮断剤としての有

炭水化合物

を、それ自体で、またはまたは2以上の組合せて組成物を形成することを特徴とする。炭水化合物組成物の予期および治療に用いるための炭水化合物または炭水化合物組成物の製造方法。

炭水化合物または炭水化合物組成物

本発明は炭水化合物組成物の予期および治療に用いるための炭水化合物または炭水化合物組成物に関する。

血液の循環が破綻しそして血液が末梢体内循環、特に脳内に貯まると、多くの病態生理学的な変化が起こる。現在の臨床試験では、はつきりとした病態生理学的変化、例えば血液量の減少、低酸素のある心臓、中枢神経系などを治療するにすぎない。このような場合に、各変化は個別に治療されており、また一般的に、臓器の人工再生のための今日の技術は至として血液循環の確立を指向しているといえることができる。

本発明は、不良の血液循環は、体内臓器に対する血液循環を再確立する際に作られる望ましくない条件の結果として生じるという考えに基づいている。

この考えの一端点によれば、細胞内へのおよび細胞からのカルシウムの輸送が極めて重要である。細胞内へのおよび細胞からのカルシウム輸送は通常、細胞外側のカルシウム濃度をその細胞内のカルシウム濃度よりも1000倍高く保ちながら行われる。血液の結果エネルギーが不足すると、カルシウム勾配を維持することはできず、その結果カルシウムは細胞内に流入しにくることになる。カルシウムは細胞中でミトコンドリアにより取り込まれ、

その結果エネルギー発生がひどく阻害される。血液が再び流れ始めると、カルシウムは一段と大量に細胞内に入る一方、細胞からのカルシウム輸送は、細胞内のエネルギーがその高カルシウム含有量により阻害されるため阻害される。このためミトコンドリアに対する負荷が増し、高まり、それが不斉の細胞傷害および細胞死を招き得る。

この考えのもう一つの観点によれば、血液循環の開始、分解炭水化合物例えばヒポキサンチンの集合が起こり、それらは、循環の再開に際して酸素が供給されると、酸素が二酸化炭素として生成する過程である種の酸素負荷はヒポキサンチン・オキシダーゼにより変化を受ける。組織をヒドロキシル・ラジカルから防御する酵素系はこの場合、ラジカルが形成される速度でラジカルを超越することができず、そのために例えば血管の損傷を招くことができる。

不良の血液循環に関するこれらの考えに基づいて、今後、より良好な結果をえ、そして炭水化合物組成物の血液のある人を簡便化された方法で治療することを可能にする炭水化合物または炭水化合物組成物が提供される。

本発明による炭水化合物または炭水化合物組成物の特徴は、それが、

- a) 少なくとも1種の血液量増進剤 (plasma volume expander) ;

b) 少なくとも1種の低分子で生理学的に許容しうるヒドロキシル・ラジカル捕獲剤 (スカベンジャー) ;

c) 少なくとも1種の生理学的に許容しうる水溶性マドニウム塩 ; および

d) 少なくとも1種の、カルシウム調節炭水化合物 ; をそれ自体で、またはまたはそれ以上の組合せて組成物を形成してなる点である。

以下本発明を、単一実施例と炭水化合物組成物に言及しつつ説明するが、本発明は考え得る様々な変形にも関するものである。

使用される血液量増進剤は、血液容量の増進において自己知られている生理学的に許容しうる高分子物質であつてよい。これらの物質は、10,000ダルトンより大きく、例えば15,000ダルトンより大きく、そして好ましくは30,000ダルトンより大きく、そして40,000ダルトンより小さく、そして好ましくは300,000ダルトンより小さい平均分子量 (重量平均値) を有している。選択される平均分子量は、が使用高分子物質に依存することはこの技術分野においてよく知られていることである。かかる血液増進剤としては例えば血液アルブミン、およびデキストラン、デンプン誘導体またはゼラチン誘導体に基づく物質が挙げられる。デキストラン製品は通常30,000〜80,000ダルトンの範囲の平均分子量を有する。この目的にかんがうデンプン誘導体としては例えば40,000〜400,000ダルトンの範囲、例えば200,000

ダルトン台の平均分子量 M_n を有するヒドロキシステル β ノテンが挙げられる。該 β 平均分子量 M_n を有する多くの他のオキサラン誘導体もこの目的に用いられる(いく)つかの血液増量剤の格付けは、例えばH.F. Gruber等の「Blood Replacement」という本(Springer Verlag社発行、フーベルラン-ヘイダベルタ-ニュー-ロータ、1969年)に記載される。これらの血液増量剤の中でも、グマキ β ノテンが最もよく用いられると好ましい。

血液増量剤の、それが存在する溶液中の濃度は、所望により、キントに取上げられた1またはそれ以上の割合と混合された後、患者に注射される血液の血液量増量剤濃度が該血液の使用上正常となるように選択される。本発明の血液増量剤溶液は通常、1~15g/100ml、例えば2~12g/100ml、例えば3~10g/100mlの濃度を有する。

本発明により用いることのできるヒドロキシ β -ラジカル増量剤に所望に要求されることは、それらが生理学的に許容できるとして10,000ダルトン以下、好ましくは10,000ダルトン以下の分子量を有することである。10,000ダルトンを超える分子量を有するヒドロキシ β -ラジカル増量剤は極めて、効率が悪い。適切なヒドロキシ β -ラジカル増量剤は生理学的に安全およびイオン強度で水溶性である。それは通常、等量または等量未満のアルコール(-SH)、アルコール性およびフェノール性ヒドロキシ β -(-OH)および官能基誘導例は第1アミン(-NH $_2$)、

ように十分高いものとしてよく、すなわち、本発明の薬物キットまたは薬物組成物は1g~150gのヒドロキシ β -ラジカル増量剤を含有し得る。メタモンとヒステジンの場合は、1~10gの範囲が特に適用でき、糖アルコールの場合は、5~150gの範囲が適用できる(希液1回あたり)の計算。

組成物中に存在するマグネシウム塩は、水溶性で生理学的に許容し得るマグネシウム塩群からの1種またはそれ以上の塩よりなる。このように企図されるマグネシウム塩としては、例えば硫酸マグネシウムおよび塩化マグネシウムが挙げられる。塩化マグネシウムは特に好ましい。水溶性マグネシウム塩は本発明組成物中に5~100ミリモルMg $^{2+}$ に相当する量で存在する(希液1回あたりの計算)。

カルシウム遮断剤として多くの有機化合物は通常低分子重であり、2000ダルトン以下の分子量を有する。それらは、カルシウムイオンの細胞内への移動を妨げる能力によって規定される。「Calcium Blockers」(S.P. Fajin 氏共編: Urban and Schwarzenberg, ボルチモア-メーヘン、1983年)参照。当該化合物は極めて良なる構造を有していてもよく、例えば、ニフェジピン(nifedipine)、ニモジピン(nimodipine)、ベラパミル(verapamil)、ジルチアゼム(diltiazem)、ジフラジン(difluzinam)、フルナラジン(flunarizine)および類似の化合物を挙げることができる。本発明により用いられるカルシウム遮断

第2アミン(-NH-)およびイオン(-NH)から選択される官能構造を含んでいる。ヒドロキシ β -ラジカル増量剤は、有利には、生理学的に許容し得るアルコール、モノサツカライド、オリゴサツカライド、メルカプト含有アミン酸およびメタオキシおよびメタリンによる群から選択される。該アルコール群の中では、マントールが主として選択される。何故ならば、それは同時に利尿剤および拡張剤として作用することができる。

この文脈で重要な他のメルカロールはソルビトールおよびキシトールである。生理学的に許容し得るモノサツカライドとしては例えばグルコサミンおよびアラクトースが挙げられ、またオリゴサツカライドとしては例えばマントオリゴサツカライドおよびイソマント-オリゴサツカライド(それらはそれぞれデンプンおよびデキストランの部分加水分解により得ることができる)。例えばマントースが挙げられる。システインはメルカプト基を含有するアミノ酸の1例である。

使用されるヒドロキシ β 増量剤は、好ましくは、少くとも1種の糖アルコールと前述の少くとも1種のアミノ酸の組合せ、特に、マントールとレーチタニン酸との、あるいはマントール、レーチタニン酸およびヒスチジンの組合せである。

ヒドロキシ β -ラジカル増量剤の濃度は、該物質および投与したい量によつて決定される。キントを用いる場合、その濃度は、常に、市販上有効量を投与する

用法水および/または該群に可溶であり得る。ベラパミル(5-[(3,4-ジメチルキソフェニル)エチル]メチル β -ノ-2-[(3,4-ジメチルキソフェニル)-2-イソプロピル]ペロモリタル)は水溶性カルシウム遮断剤の1例であり、一方、脂溶性カルシウム遮断剤の1例はジフラジン(4-[[4-(4-ピペリジン-4-カルボキシ)ブチル]-N-(2,6-ジメチルフェニル)-1-ピペラジニル]アミド)である。本発明により脂溶性カルシウム遮断剤を用いるときは、それは、血液量増量剤とは別にした成分としてキントに含められることが有利である。本発明の一面面によれば、これによつて、薬物キットを用いるとき、ジフラジンを別個の注射として投与することが可能になる。本発明のこの態様においては、脂溶性カルシウム遮断剤を例えば次のものに溶解することができ:

1. その目的に対し生理学的に許容し得る量の、水とエタノールの混合物。カルシウム遮断剤がアミンの性質を有する場合は、溶解度を高めるためにその混合物を酸性化することができ、この点に關し、その混合物の酸性度を治療時に用いるべき強りのキント成分のpHおよび緩衝能に適合させることが重要である。その混合物は、尿酸、尿酸あるいはその他の生理学的に許容し得る酸で酸性化することが有利である。その混合物はグリセロールを含むこともできる。

2. 非経静脈注射目的に用いられる生理学的に許容しうる脂肪性乳剤(多くのかかる乳剤が、特に、特許文献に

記載されている；例えば米国特許第4,148,508号明細書参照）。

これに関連して使用できる製品はヌーアーン、ストツケホルムの Apollohexavercentral Vitrum AB 社から、Intrelipid® の名称で提供されている。この製品は、100または200mg/mlの量の分別大豆油、12mg/mlの量の分別卵-卵黄質（安定化剤として）、および25mg/mlの量のグリセロールを含む1リットルは製剤水である。

5. 赤血球酸化水素の生理学的に許容し得る濃度（それらは、それらの酸素ガスを溶解および輸送する能力の故に、非経口的に投与される）。

キットに含まれるカルシウム遮断剤の量は物質毎に異なる。濃度1単位として計算した場合、それは通常1〜500mgの量で含まれる。ラジラジピンについての特定の量は10〜200mgである。

活性キット成分を溶解できる液体またはゲルは、生理学的に許容でき、また水を含有する。それは、所望により、投与しようとするものの全体としての結果が生理学的に許容し得るような組成およびイオン強度に、生理学的に許容し得る製剤物質で調整しておいてもよい。このことは、適当な緩衝系を選択する際に、キットに含まれるすべての成分または本発明組成物に注意が払われることを意味している。緩衝系としては例えばトロンタモール（trometamol）緩衝剤、カーボネート緩衝剤、ホスファート緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、アセテート緩衝剤

およびそれらの組合せが挙げられる。本発明によれば、緩衝系は、血液増濃剤、ヒドロキシル-グリセロール、マデネツウム塩を含む組成とは別の組成として含めてもよい。別体の緩衝系は粘度のあるとき使用される。それは、当該組成の粘度を2.0〜8.0の値に、好ましくは2.4の生理学的な値に調製することができる。その緩衝液は25〜300ミリモル、好ましくは50〜200ミリモルの濃度で存在する。実際には、このことは別体の緩衝系は2.0〜16.0、好ましくは、2.4〜2.7の範囲の濃度を有することを意味している。

本発明による養物キットまたは組成物は好ましくは利尿剤、特に浸透圧利尿剤、および/または抗浮腫物質を含んでいる。マンニトールは、ヒドロキシル-グリセロール製剤である上に利尿剤および抗浮腫物質の両方の機能を果たすことができるので、マンニトールは、本発明との関係において好ましい物質である。マンニトールに代えて、あるいはマンニトールと共に、ソルビトールまたはグリセロールを利尿剤として用いることができる。利尿剤、抗浮腫物質の使用量は、使用物質に依存し、従って対応し得る範囲で変えられることができる。浸透圧利尿剤の場合、使用量は5〜150gの範囲でよく、そうでなければ0.1〜200mgである。抗浮腫物質の場合、相當する範囲は5〜150gまでである。

本発明のキットまたは組成物中には、キサンタン・オキシゲンダーゼ阻害剤例えばプロピルニール（選択されるも

のによつて50mg〜5g）、および/またはスーパーオキサイド・ラジカル捕獲剤例えばスーパーオキサイド・グイムタール、および/または過酸化水素失活剤例えばカタラーゼ、および/または固体媒体中の鉄と結合する物質例えばグアムアラビンまたはジエチレントリアミン-五酢酸またはエチレンジアミン-ジ（o-ヒドロキシアセテート）またはフィチン酸媒体を含めることも有利であり得る。

利尿剤、抗浮腫物質およびキサンタン・オキシゲンダーゼ阻害剤についての前掲の量は各成分時に適用される。

養物キットまたは養物組成物に含まれる活性成分は単一の溶液または複数の溶液として存在する。実際上の理由から、共通の溶液にそれらを入れることが指向されるとしても、それらを正確にどのようにならめ合わせるかは、特に、溶液度および安定性に基いて決定される。例えば、1つの有利な態様によれば、血液増濃剤、ヒドロキシル-グリセロール、マデネツウム塩および/またはカルシウム遮断剤は、可溶性状態と相互に、そしてまた酸とされる溶液の所望のpH値と両立できるように調製される。残りの活性成分例えば抗浮腫物質、利尿剤、キサンタン・オキシゲンダーゼ阻害剤、スーパーオキサイド・ラジカル捕獲剤、過酸化水素失活剤および鉄結合物質にも同様のことが行われる。

これまでに述べた本発明によれば、極めて好ましい組成物は、血液増濃剤、ヒドロキシル-グリセロール、

およびマデネツウム塩を含む溶液（緩衝系を含む溶液）および阻毒性カルシウム遮断剤を含む組成または分散液を有する。この態様では、残りの活性成分は、溶液A、BまたはCのうちのひとつに入れられる。例えばキサンタン・オキシゲンダーゼ阻害剤ではプロピルニールを選択する場合、それは、溶解度の理由から緩衝液Bに添加することができる。キットがかかる溶液を含まない場合は、別のキサンタン・オキシゲンダーゼ阻害剤を選ぶ必要がある。

本発明の養物キットに含まれる液体を溶液（または場合によつては、有機カルシウム遮断剤の分散液）は、それか適量の個々の溶液または分散液を各成分毎に特定の濃度で調製する態様をとつてもよい。しかしながら、好ましくはこのキットは目的にかつた大規模で調製し得る組成と量に治療上有効量の養物物質を含む。この後者の場合には、前述の溶液は100〜1000ml（通常500ml）のユニットにパックすることができ、溶液は10〜100ml（好ましくは25〜100ml）のユニットにパックすることができ、また溶液または分散液は、5〜50ml（好ましくは10〜30ml）のユニットにパックすることができ。それらユニットはプラスチック小瓶、ガラスまたはプラスチックビン、アンプル、シリンドリッドに注入することができる。原液を調製はケース毎に異なるが、また特に実用上の考慮によつて決定される。特にして、溶液は、アンプルまたは使い捨てシリンドリッドに入れる

が有利であるということが出来る。

塩性成分が存在する濃度は前述の割合が前述の量的関係とを要するに選択される。前述の貯めし得る濃度においては、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤およびマグネシウム塩の濃度は、脂質500mgあたりの前述の量に相当してよい。同じことがカルシウム遮断剤にも、それをこれら2物質と同じ脂質に取り込む場合には、あてはまる。それが例外的な脂質中に存在する場合に、カルシウム遮断剤濃度は、脂質溶解条件の故に前者の場合よりも10〜100倍高くなる可能性がある。

体重70kgの患者を基礎値に計算した場合、キツト成分は通常、500〜600mgの脂質濃度で患者に投与される。カルシウム遮断剤が別個のキツト剤として含まれる本発明の薬物キツトを用いる場合は、このキツト成分を患者に投与する。この注射は比較的迅速に行われるが望ましい。例えば心搏動停止を伴うような代謝性酸血症が進行する場合に、脂質剤を用いて患者のpHを修正する。脂質剤は使用する直前または使用すべしは早く前に脂質剤と混合してよい。それで、その混合物、または脂質剤および別の成分を、患者に投与を注射した後でできるだけ早く、患者に投与される。代謝性酸血症が存在しない場合には、脂質剤のみが投与される。

血液透析剤、ヒドロキシル・ラジカル捕獲剤、マグネシウム塩およびカルシウム遮断剤が、緩衝脂質剤とは別の共通脂質中に存在する本発明の薬物組成物を用いる

場合には、この共通脂質は別個に、または混合して注射される。代謝性酸血症の場合には、脂質剤のみが用いられる。

本発明の薬物キツトは主に救急の人工肺装置に用いられ、例えば心搏動停止の場合、あるいはその他の血液循環が衰微してして該が血液状態に陥りやすい状態の場合に用いられる。この薬物キツトはまた、中脳神経系の保護を促進する、脳出血、卒中後、脳腫瘍下出血、あるいは血管を1時的に閉じる必要のある脳内血管外科手術の場合に用いることもできる。この薬物キツトはまた、その他の生体組織例えば心臓、腎臓、腸および骨節痛などに對して、ショック、傷害、後発および心発症に關連して、そしてまた外科手術例えば心臓手術、血管再構築および臓器移植などにも用いることができる。

この薬物キツトはまた、例えば心臓肺や臓器移植などにおける生体組織の保護脂質および保存液剤として用いることができる。

本発明はまた請求の範囲第1項に記載の特徴により特徴付けられる、薬物キツトまたは薬物組成物の製造方法にも關する。

本発明はまた、前述の脂質剤の投与方法にも關する。かかる脂質剤において、キツトの成分は前述の方法のうちの任意の方法で投与される。

以下本発明を、多くの実施例に對しつて説明する。
実施例 1

薬物キツトの製造

脂質 A

15gの約60000の平均分子量(\bar{M}_w)を有するデキストラン、4.0gの $MgCl_2$ (無水)、25gのマンニトール、5gのレ-タメタールおよび5gのシ-ヒスチリンを500mlの蒸留水に溶解した。得られた脂質を炭酸ガスより脱脂し、そしてこれを500mgの炭酸プラスチック袋に充填し、それを次の使用条件で凍結した。

脂質 B

150ミタールの糖酸を有する、8.2gのpHを有し20gのトリノールを含有する通常の市販の緩衝脂質50mlをこの脂質に用いた(Adox® THAM, Pharmacia Infusion AB社、ウツバタ、スウェーデン)。

脂質 C

800mgのジドフラジンを、1.0gのエタノール(95%)、0.1gの脂肪酸および1.5gのグリセロールに溶解し、そして蒸留水で10mlまで希釈した。その脂質を炭酸ガスより脱脂し、そして無菌条件下に10mlのデンプンに投じた。

次にそれらの脂質A、BおよびCをキツトとして凍結した。

実施例 2

凍結試験

正常血液の<5%の炭酸血液、および正常血液の約50%の脂肪血中血液を有する不完全炭酸血液を与えるラットで

で試験を行った。これは、2つの脂肪血を圧縮すると同時に心臓を出血により50mmHgに下げることにより行われる。その方法は、Hordetun C.H.およびBlaes D.E.がStroke 2, 327〜335(1978)に記載している。

体重300〜400gで一週間飼育させたクライムス系ラットを試験に用いた。それらラットを4分Fluothene®(ICI-Pharm AB社、グンナバーグ(Gunzburg)、スウェーデン)、5.0g O₂/7.0g H₂Oで呼吸し、そして呼吸してレニズレ-ンに接続した。外周静脈を露出させた。Celourine(5mg/kg)を注射しそしてカテテルを上大静脈に入れた。それぞれ血液測定および注入のために、局部麻酔および局部静脈にもカテテルを入れた。280-電極を適用し、そして最後に、5mlの0.9%NaClを腹腔内投与して100IUヘパリンを静脈内投与した。Fluothane®を止めた後血中無体分、血液のpHおよび糖分量を少くとも50分間測定した。235〜240の範囲のpH、4.67〜5.50kPaのpCO₂、および1.0〜1.80kPaのpO₂、および3.0〜8.0ミタール/Lの範囲の血酸素量が見られるよう努めた。これらの基準が得られないときは、その動物は除外した。

血液症を作り出すのに次の手順をとった：

トリノール系ラット-D-カンファースルホネートの炭酸血液中の脂質

(15mg/ml, Arfene®, Hoffman-La Roche & Co AP社、バーゼル、スイス)を、平均血圧が80mmHgとなるまで

特表昭61-502821 (B)

静脈内投与し、その後、各動物の2つの頸動脈を遮断し、そして平均血圧が50mmHgに達するまでそれら動物から上大静脈内のそれぞれのカテーテルを通して、血液を抽出させた。

この時間中、EKGを連続記録し、等電EKGが得られる時に出血期が開始されるものとした。10分間の出血期経過後に、処置群に対しリドフジン注入を開始した。1mlの生理食塩液中に1.0mgという全投与量のうち、半分は出血中に投与し、そして残りは5分間の再循環後に投与した。対照群には、前述する容量の生理食塩液を投与した。出血期の最後の2分間の間に、Δ5-α-プロゲステロン、10mgマシノール、25mgレノチオニン、92.2mg酸化マグネシウムおよび0.5Mトリス(Tris)(pH7.4で与えられている)を含む生理液の注入を開始し、そして再循環中の2分間にわたって続けた。全期で2mlを注射した。注入期間中血圧を監視し、そして必要に応じて、その動物から出血させるかまたはその中に血液を注入することにより調整した。ラットはレスビレートにつないだまゝとし、ラットが自覚め始めたら2分間100mg酸素ガスを送気した後レスビレートを外した。気管チューブおよび酸素マスクは、安定した呼吸が認められるまで所定位置のままとした。

各群10匹の供試動物中、対照群の脱落率は40%であった。本発明の薬物キットによる処置群の脱落率の数は20%であった。平均動脈血圧、血中気体または血

液に關しては、全く有意差は認められなかった。血液のpHに關しては、出血前後の血液の低下度は、本発明の薬物キットによる処置群の動物の方が、対照群の動物のそれよりも小さいことが観察された。このことは本発明の薬物キットの緩衝能によるものである。

手 続 提 正 書 (方式)

昭和61年 9月11日

特許庁長官 堀 田 明 雄 殿

1.事件の番号

PCT/SE 85/00298

2.発明の名称

薬物キットまたは薬物組成物

3.補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 スウェーデン国エヌ-754 50 ウプサラ、ラプス
ガテン1

名称 ファーマシア・アクチエボラーダ

4.代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

電話 (251) 2022

氏名 (9173) 高 木 千 雄 (925)

5.補正命令の日付

昭和61年 8月28日 (昭61.8.2)

6.補正の対象

特許法第184条の5第1項の規定による書面の
発明の名称の補および明細書の錯誤文

7.補正の内容

別紙のとおり下記の手書を出します。

1) 発明の名称を正確に記載した特許法第184条の5第1項の規定による書面

2) タイプ原書により添付した明細書第1頁の錯誤文

以上



第1頁の続き

Int. Cl.

A 61 K

45 06
33 06
31:715
31:195
31:045
31:12
31:455)

識別記号

庁内整理番号

7252-4C
7252-4C
7330-4C
7330-4C
7138-4C
7252-4C